

Nejprodávanější léky na světě

Lucie Klánová

Bakalářská práce
2010



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie a mikrobiologie potravin
akademický rok: 2009/2010

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie KLÁNOVÁ**
Osobní číslo: **T07863**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Nejprodávanější léky na světě**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Jednotlivé fáze vývoje léčiv.
2. Nejprodávanější medikamenty v posledních letech.
3. Vlastnosti a biologické účinky příslušných látek a schématické vyjádření možnosti jejich přípravy.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] HAMPL, F.; RÁDL, S.; PALEČEK, J. Farmakochemie, Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2007.

[2] KUCHARŮ, M. Výzkum a vývoj léčiv, Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2008.

[3] Elektronická databáze SciFinder Scholar.

[4] Elektronická databáze MDL CrossFire Commander.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **11. února 2010**

Termín odevzdání bakalářské práce: **31. května 2010**

Ve Zlíně dne 15. dubna 2010

doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Jan Hrabě, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: KLÁNOVÁ LUCIE.....

Obor: CHTP.....

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 20.5.2010.....

Kláňová.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpirá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

V této bakalářské práci je popsána historie vzniku léčiv, od dávné minulosti do dnešní doby, a jednotlivé fáze vývoje léčiv. Další části jsou již zaměřeny na celosvětově nejprodávanější léky posledních let. U těchto léků jsou poté popsány vlastnosti a biologické účinky příslušných látek na lidský organismus a schématicky vyjádřeny možnosti jejich přípravy.

Klíčová slova: Nejprodávanější léky, Atorvastatin, Clopidogrel, Esomeprazol, Flutisacon, Salmeterol, Amlodipin.

ABSTRACT

In the present Bachelor thesis the history of drugs, from ancient times until today, and stages of drug development is described. The next parts are focused on the best-selling drugs in the world in recent years. For each of these medicines the properties and biological effects of the substances on the human body and possibilities of their synthesis are also described.

Keywords: Best-selling drugs, Atorvastatin, Clopidogrel, Esomeprazole, Flutisacone, Salmeterol, Amlodipine.

Motto

„Nezáleží na tom,
jaký titul Ti dala vysoká škola,
záleží na tom,
jaký titul Ti přidělí život!“

Autor neznámý

Děkuji Ing. Romanovi Kimmelovi za odborné vedení, cenné rady a připomínky věnované mé bakalářské práci a také za poskytnutí užitečného materiálu.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné, a že jsem na celé práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem pouze citovala.

OBSAH

ÚVOD	9
1 HISTORIE LÉČIV	10
2 VÝVOJ VYBRANÉHO LÉČIVA	12
3 NEJPRODÁVANĚJŠÍ LÉKY	14
3.1 ATORVASTATIN	15
3.1.1 Mechanismus účinku atorvastatinu	15
3.1.2 Lékové formy atorvastatinu.....	16
3.1.3 Syntéza atorvastatinu.....	17
Syntéza hemivápenaté soli atorvastatinu	17
3.1.4 Léčba atorvastatinem.....	21
Studie GREACE	21
3.2 CLOPIDOGREL.....	23
3.2.1 Mechanismus účinku clopidogrelu.....	23
3.2.2 Syntéza clopidogrelu	23
3.3 ESOMEPRAZOL	25
3.3.1 Mechanismus účinku esomeprazolu.....	25
3.3.2 Syntéza esomeprazolu	25
3.4 FLUTISACON A SALMETEROL.....	27
3.4.1 Mechanismus účinku flutisaconu a salmeterolu.....	27
3.4.2 Syntéza salmeterolu.....	28
3.5 AMLODIPIN.....	29
3.5.1 Mechanismus účinku.....	29
3.5.2 Syntéza amlodipinu	30
ZÁVĚR	31
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	32
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	34

ÚVOD

Předloženou práci jsem rozdělila do tří základních kapitol. První se zabývá historií léčiv, která je chronologicky členěna do několika vývojových etap a to od izolace chemických individuů z přírodních materiálů, až po dnešní moderní, cílenou syntézu látek.

Další kapitola, která je velmi rozsáhlou oblastí v medicíně, velmi stručně pojednává o vývoji vybraného léčiva a to z pohledu preklinického vývoje, klinického hodnocení až po jeho uvedení na trh.

Hlavní náplní této bakalářské práce, které je věnována poslední část, je seznámit čtenáře s vybranými léky, které již několik let patří mezi jedny z nejprodávanějších na světě. První místo již od roku 2001¹ náleží atorvastatinu, který se na trhu objevuje pod obchodním názvem Lipitor. Jeho účinek spočívá ve snížení hladiny krevního tuku a cholesterolu. Dalším popisovaným lékem jeesomeprazol, který je také známý jako Nexium. Toto léčivo patří mezi inhibitory protonové pumpy a způsobuje blokádu sekrece kyseliny chlorovodíkové do žaludku. Slouží především k léčbě refluxní choroby jícnu, lidově nazývané „pálení žáhy“ a žaludečního vředu. Mezi další významné léky patří flutisacón a salmeterol, které jsou produkovány pod obchodními názvy Advair a Seretide. Tato terapeutika jsou určena k léčbě obstrukční plicní nemoci a průduškového astma. Clopidogrel, komerčně dostupný jako Plavix, patří mezi antitrombotika zabraňující shlukování krevních destiček a sloužící k prevenci aterotrombotických příhod. Posledním popisovaným medikamentem, jehož hlavní význam spočívá zejména v léčbě anginy pectoris a současně patří mezi antihypertenziva, je amlodipin nebo-li Norvasc.

1 HISTORIE LÉČIV

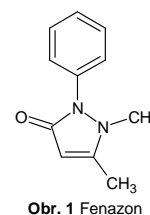
Historie látek používaných k léčebným účelům je stará jako lidstvo samo. Na počátku vývoje byla léčiva připravovaná výhradně z přírodních zdrojů a na jeho konci jsou průmyslově vyráběná chemoterapeutika definovaného složení a účinku. Moderní chemoterapeutika jsou výsledkem racionálního výběru prováděného v rámci cíleného farmaceutického výzkumu a představují většinu z léčiv používaných v současné době.

V historii léčiv lze rozlišit několik vývojových etap. V tzv. etapě přírodních léčiv bylo, v průběhu několika tisíciletí, nashromážděno obrovské množství poznatků o účincích různých přírodních látek na lidský organismus. Jednalo se přitom nejen o účinky léčivé, ale bylo objeveno i psychotropní působení různých materiálů, jako jsou např. omamné účinky opia nebo psychostimulační účinky listů koky. Tato etapa, charakterizovaná výhradním používáním přírodních materiálů k přípravě léků, trvala v Evropě zhruba do 16. století. Léčiva vzniklá v této etapě se často označují jako léčiva první generace.²

Počátky používání „chemických“ léčiv jsou spojeny s rozvojem alchymie koncem 17. století. Alchymii se zabýval i švýcarský lékař Paracelsus, vlastním jménem Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim. Předpokládal, že látky chemického původu jsou jako léčiva rovnocenné látkám přírodním. Svým učením položil základy iatrochemie, předchůdkyně farmaceutické chemie. Základní myšlenkou iatrochemie je představa, že příčinou špatné funkce organismu jsou změny v jeho chemickém složení. Úkolem lékařů pak je vhodnými prostředky tento stav napravovat. Iatrochemici zavedli do léčebné praxe používání jednoduchých anorganických látek, kterými byly především oxidy, sulfidy a soli kovů (např. rtuť).²

Pokrok, ke kterému došlo v oblasti experimentální chemie na přelomu 18. a 19. století, umožnil izolaci řady organických látek obsažených v přírodním materiálu. Velkým přínosem pro rozvoj farmaceutické chemie byla izolace alkaloidu morfinu z opia. Bouřlivý rozvoj chemie v průběhu 19. století umožnil vznik specializovaného farmaceutického průmyslu. Objevila se první inhalační anestetika jako diethylether a chloroform. Léčiva z období iatrochemie a z období extenzivního rozvoje organické chemie v 19. století se označují jako léčiva druhé generace. Lze je obecně charakterizovat jako jednodušší směsi sloučenin či chemická individua, u kterých bylo postupně poznáváno jejich chemické složení a struktura.²

Za významný mezník ve vývoji chemických léčiv je považována Knorrova syntéza antipyretika fenazonu (**Obr. 1**), mnohdy označovaného jako antipyrin, roku 1883.³ Látky, které vznikly cílenou obměnou struktury sloučenin přírodního či syntetického původu o známém biologickém účinku, se považují za léčiva třetí generace.²



Obr. 1 Fenazon

Rozvoj biochemie ve 20. století významně ovlivnil vývoj léčiv. Biochemie umožnila vysvětlit podstatu transportu, distribuce, metabolismu a vylučování léčiv z organismu. Vznikl nový vědní obor zvaný farmakologie, který se zabývá vzájemnými interakcemi léčiva a organismu. Ve druhé polovině 20. století se začal rozvíjet obor QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships), který se zabývá analýzou kvantitativních vztahů mezi chemickou strukturou a biologickou účinností. Znalost těchto vztahů by teoreticky umožňovala předpovídat biologickou aktivitu i u těch látek, které dosud nebyly syntetizovány, a tak racionalizovat proces vyhledávání nových léčiv, pesticidů, herbicidů apod. Farmaka, jejichž struktura byla navržena s využitím vzájemných vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou sloučenin, se označují jako léčiva čtvrté generace.²

V posledních letech se objevil zcela nový přístup k vyhledávání látek s biologickou aktivitou. Jde o kombinatoriální chemii, kterou se připravují tzv. chemické knihovny. Tato metodika umožňuje provést neobyčejně rychle a s relativně nízkými náklady syntézu a základní screening biologické aktivity stovek až desetitisíců sloučenin. Farmaka vzniklá s využitím kombinatoriální chemie lze považovat za další generaci léčiv.²

2 VÝVOJ VYBRANÉHO LÉČIVA

Na samém začátku do vývoje nového léčiva vstupuje velké množství látek (i několik tisíc), o nichž výzkumníci po jistých úvahách usuzují, že mohou mít žádané účinky na ovlivnění určité choroby. Toto velké množství molekul se zredukuje na několik málo látek při tzv. preklinickém hodnocení. V této fázi se hledají vhodné látky zkoumáním účinků jednak na modelech *in vitro* (izolovaných buňkách a jejich částech, tkáních, orgánech), jednak *in vivo* na živých zvířatech. Tyto studie dávají odpověď na to, zda látka vykazuje účinky, které od ní očekáváme, ale také zda má účinky nežádoucí a jakého druhu. Preklinické zkoušky nám také naznačí, jaké dávkování by mělo být zvoleno pro první podání člověku, jak je daná látka toxická (akutní toxicita - stanovení např. LD₅₀ a TD₅₀, subakutní a chronická toxicita), ovlivňuje-li genetickou výbavu člověka (genotoxicita, mutagenita), jak ovlivňuje vyvíjející se plod (teratogenita) či zda nezpůsobuje nádorové bujení (karcinogenita). Kromě toho nám preklinický výzkum dá i jistou představu o farmakokinetice, tj. jak se látka vstřebává, jak se rozděluje v organismu a jak se z něj vylučuje.⁴⁻⁸

Po preklinickém vývoji následuje klinické hodnocení, které obsahuje několik fází. I. fáze představuje zkoušení na zdravých dobrovolnících, u kterých se zjišťuje, zda má látka na člověka očekávaný vliv, případně nežádoucí účinky. Tato fáze má také za cíl zjistit vztah mezi dávkou a účinkem, přičemž se začíná podáváním nízkých dávek, které se postupně zvyšují. Použité dávky se určují extrapolací z pokusu na zvířeti. Výzkum na zdravých dobrovolnících se neprovádí, je-li podání látky zdravému člověku vysoce nevhodné (např. u cytostatik). Ve II. fázi se poprvé látka podává v dané indikaci malému počtu vybraných nemocných lidí (desítky až stovky). Věnuje se pozornost hlavně účinkům, pro které by se daná látka měla používat, ale zároveň se shromažďují i údaje o farmakokinetice a snášenlivosti. Prokáže-li se v této fázi dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků, přechází se do III. fáze, kdy se již látka testuje na větším počtu pacientů. To jsou již kontrolované studie s velkým souborem testovaných osob (stovky až tisíce pacientů), které upřesní indikace, kdy se smí léčivo podávat, a dají již dostatečně přesné informace o účinnosti a bezpečnosti potenciálního léčiva.⁴⁻⁸

Dalším důležitým krokem ve vývoji léčiv je jeho zavedení na trh. Po úspěšném skončení klinického hodnocení jsou veškerá data zpracována a firma podává žádost

o registraci (od první syntézy léčiva do registrace uplynulo zhruba 7–10 let) Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Vzhledem k ohromnému množství předkládaných dat trvá obvykle doba schválení až několik let. V této době se připravuje rozsáhlá kampaň spojená s uvedením léku na trh. Po zavedení léčiva na trh je zpravidla pokračováno ve vývoji nových lékových forem, které jsou z nějakých důvodů žádoucí. Může se jednat o vývoj forem s dlouhotrvajícím účinkem, které by bylo možno užívat méně často nebo naopak vyvinout formu s rychlým nástupem účinku. Snaha je mít léčivo v injekční formě a také ve formě orální.⁴⁻⁸

Uvedením na trh však sledování nového léčiva nekončí. Ve IV. fázi se shromažďují informace o výskytu vzácných nežádoucích účinků, o účincích při dlouhodobém podávání, o podávání speciálním skupinám osob jako jsou např. staří lidé, děti, gravidní ženy, dialyzovaní pacienti apod. V dlouhodobých studiích se např. sleduje, jak léčivo ovlivňuje mortalitu pacientů, tj. zda jeho podávání prodlužuje jejich život a zlepšuje jeho kvalitu (či naopak).⁶⁻⁸

Důležitou fází ve vývoji léčiv je i podpora marketingu, postmarketingové sledování a podpora nových klinických aplikací.⁵

3 NEJPRODÁVANĚJŠÍ LÉKY

Již od roku 2001¹, podle agentury Intercontinental Marketing Services (IMS Health) kraluje v tabulkách nejprodávanějších léčiv hypolipidemikum atorvastatin. Ten si udržel svoji pozici i navzdory poklesu prodeje a stále rostoucí konkurenci ve vývoji jiných generik. Atorvastatin patří mezi léky snižující hladinu LDL (Low Density Lipoprotein) cholesterolu a zvyšující hladinu HDL (High Density Lipoprotein) cholesterolu.¹

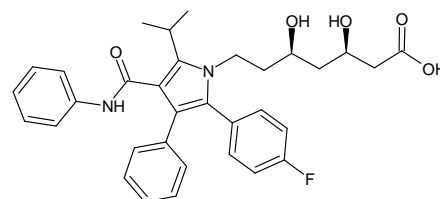
I když se pořadí dalších léčiv rok od roku měnilo, stále patří mezi dvacet nejprodávanějších léků na světě. Druhé místo v prodeji v roce 2009 připadlo clopidogrelu, který slouží k prevenci aterosklerotických příhod. Další místo patří inhibitoru protonové pumpy esomeprazolu, který se používá k léčbě refluxní choroby jícnu a gastroduodenální vředové choroby. Mezi další medikamenty patří fluticason a salmeterol, určené k léčbě průduškového astma a k chemoterapii pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. A v neposlední řadě amlodipin k léčbě kardiovaskulárních onemocnění (**Tab. 1**).^{9,10}

Tab. 1 Nejprodávanější léky v roce 2009.^{9,10}

Pořadí 2009	Substance	Obchodní název	Společnost	Použití	Prodej 2009 (miliardy USD)
1.	Atorvastatin	Lipitor	Pfizer	Hypolipidemikum	13,29
2.	Clopidogrel	Plavix	Bristol-Myers Squibb	Antitrombotikum	9,10
3.	Esomeprazol	Nexium	AstraZeneca	Antiulcerikum	8,24
4.	Fluticason Salmeterol	Advair Seretide	GlaxoSmithKline	Antiaastmatikum	8,10
5.	Amlodipin	Norvasc	Pfizer	Antihypertenzivum	7,80

3.1 Atorvastatin

Atorvastatin, obchodním jménem Lipitor, je originální lék firmy Pfizer. Po vypršení patentové ochrany se na trhu objevily další léky (tzv. generika) s atorvastatinem jako aktivní substancí. Atorvastatin pochází ze skupiny inhibitorů reductasy 3-hydroxy-



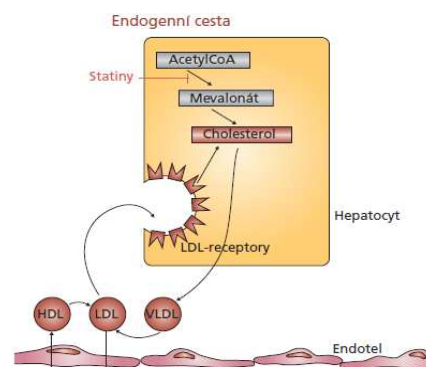
Obr. 2 Atorvastatin

3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA reductasy) – tzv. statinů.¹¹ Statiny jsou někde uváděny také pod názvem vastatiny a v současné době jsou považovány za nejúčinnější hypocholesterolemika. Výrazně snižují hladinu cholesterolu vázaného v LDL, zvyšují hladinu cholesterolu v HDL a v menší míře snižují i hladinu triacylglycerolů. Jednotlivé statiny se liší relativní účinností a tzv. nelipidovým působením, které ale pravděpodobně souvisí se snížením syntézy cholesterolu, tj. antiagregačním, antiproliferativním účinkem.¹²

3.1.1 Mechanismus účinku atorvastatinu

Inhibicí syntézy cholesterolu v játrech statiny snižují buněčnou koncentraci cholesterolu. V průběhu syntézy cholesterolu je tvořeno několik toxických reaktivních meziproductů. Tyto meziproducty se snadno kovalentně váží s některými proteiny, s nimiž se dostávají do membrány buněk. Protože statiny inhibují tento protein, inhibují tím i dělení buněk hladkého svalů v cévní stěně a zlepšují funkci endoteliálních buněk.¹²

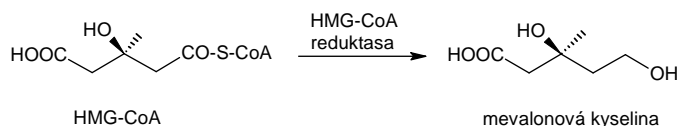
Atorvastatin je kompetitivní inhibitor HMG-CoA reductasy. HMG-CoA reductasa je enzym, který katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát (**Obr. 3**, **Obr. 4**), což je jeden z prvních kroků v syntéze cholesterolu a dalších důležitých molekul nesteroidní povahy. Inhibicí tohoto enzymu vede atorvastatin ke snížení syntézy cholesterolu, především v jaterních buňkách. Snížení dostupnosti cholesterolu v jaterních buňkách vede především k vytlačení LDL receptorů na



Obr. 3 Mechanismus účinku statinů.¹¹

povrch jaterních buněk a k odstraňování LDL-částic z krevního oběhu. Zvýšené vychytávání LDL-částic a následný pokles koncentrace LDL-cholesterolu v krvi představuje hlavní mechanismus účinku atorvastatinu. Snížení množství cholesterolu

v jaterních buňkách způsobuje také snížení produkce VLDL-částic v játrech, což má za následek snížení koncentrace triacylglycerolů v krvi, druhotně však též snížení přeměny VLDL-částic na LDL-částice a tím opět dochází k snížení koncentrace LDL-cholesterolu.¹¹



Obr. 4 Biosyntéza kyseliny mevalonové.¹

Jak již bylo uvedeno, inhibice HMG-CoA reduktasy vede ke snížení syntézy nejen cholesterolu, ale také různých isoprenoidních molekul nesteroidní povahy, a to především farnesylpyrofosfátu a geranylpyrofosfátu. Tyto molekuly hrají důležitou úlohu v řízení buněčného dělení. I když je zřejmé, že převážná část příznivého účinku atorvastatinu na všechny složky procesu aterogeneze (vznik aterosklerosy) i na výskyt kardiovaskulárních příhod je dána snížením cholesterolu, je možné, že ke klinickému účinku atorvastatinu přispívají i tyto mechanismy, na cholesterolu nezávislé.¹¹

3.1.2 Lékové formy atorvastatinu

Atorvastatin vápenatý je inovativními i generickými firmami vyráběn v dávkách 10, 20, 40 a 80 mg aktivní substance v tabletě. Vzhledem k tomu, že statiny ve formě kyselin nejsou stálé a dochází k tvorbě rovnováhy kyselina-lakton, jsou statiny používány buď ve formě sodné (fluvastatin), nebo vápenaté soli (atorvastatin, rosuvastatin). Kriteria výběru jsou komplexní a většinou nejsou publikována. Pro formulaci atorvastatinu byla vybrána hemivápenatá sůl a při tomto výběru zřejmě hrála důležitou roli i skutečnost, že její krystalizací se dosahuje potřebné čistoty farmaceutické substance.¹

Tablety jsou většinou téměř bílé, oválné, dvojvypuklé a potahované. Použité excipienty (neaktivní látky používané jako nosiče účinných látek léků) jsou uváděny v příbalové informaci, jejich složení se u různých firem lehce liší. Pro jádro tablety se většinou používají mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktosy, oxid hořečnatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, stearan hořečnatý, hydrolyzát kukuřičného škrobu, uhličitan vápenatý, polyvinylalkohol, vitamin E, stearyl-fumarát sodný. K potažení se většinou

používají oxid titaničitý, talek, oxid železitý žlutý, indigokarmínový hlinitý lak, kandelilový vosk.¹

3.1.3 Syntéza atorvastatinu

Atorvastatin se poprvé podařilo připravit v srpnu 1985 výzkumníkům firmy Warner Lambert. V roce 1987 podala firma Warner Lambert¹³ první patent syntézy atorvastatinu vápenatého a tento nový statin byl posléze formulován do pevné lékové formy a v roce 1997 uveden na trh pod názvem Lipitor.¹ V současné době existuje několik způsobů výroby hemivápenaté soli atorvastatinu, jejich jednotlivých meziproductů, ale i jiných solí, které se však v praxi nevyužívají.¹

Syntéza hemivápenaté soli atorvastatinu

V patentové literatuře¹³ je popsáno několik syntéz atorvastatinu založených na postupné tvorbě bočního řetězce. Jedna z nich je uvedena ve **Schématu 1**. Diketon **1** reaguje s 3,3-diethoxypropanaminem (**2**) za vzniku pyrrolového kruhu a po odchránění acetalu poskytne aldehyd **3**. Jeho reakcí s enolátem generovaným LDA (Laser Doppler Anemometry) z (*S*)-(+)-2-acetoxy-1,1,2-trifenylethanolu (**4**) za přítomnosti bromidu hořečnatého v THF při nízké teplotě dochází k asymetrické indukci za vzniku intermediátu **5**. Meziproduct **5** reaguje při 0 °C v methanolu s methoxidem sodným za vzniku esteru **6**.¹

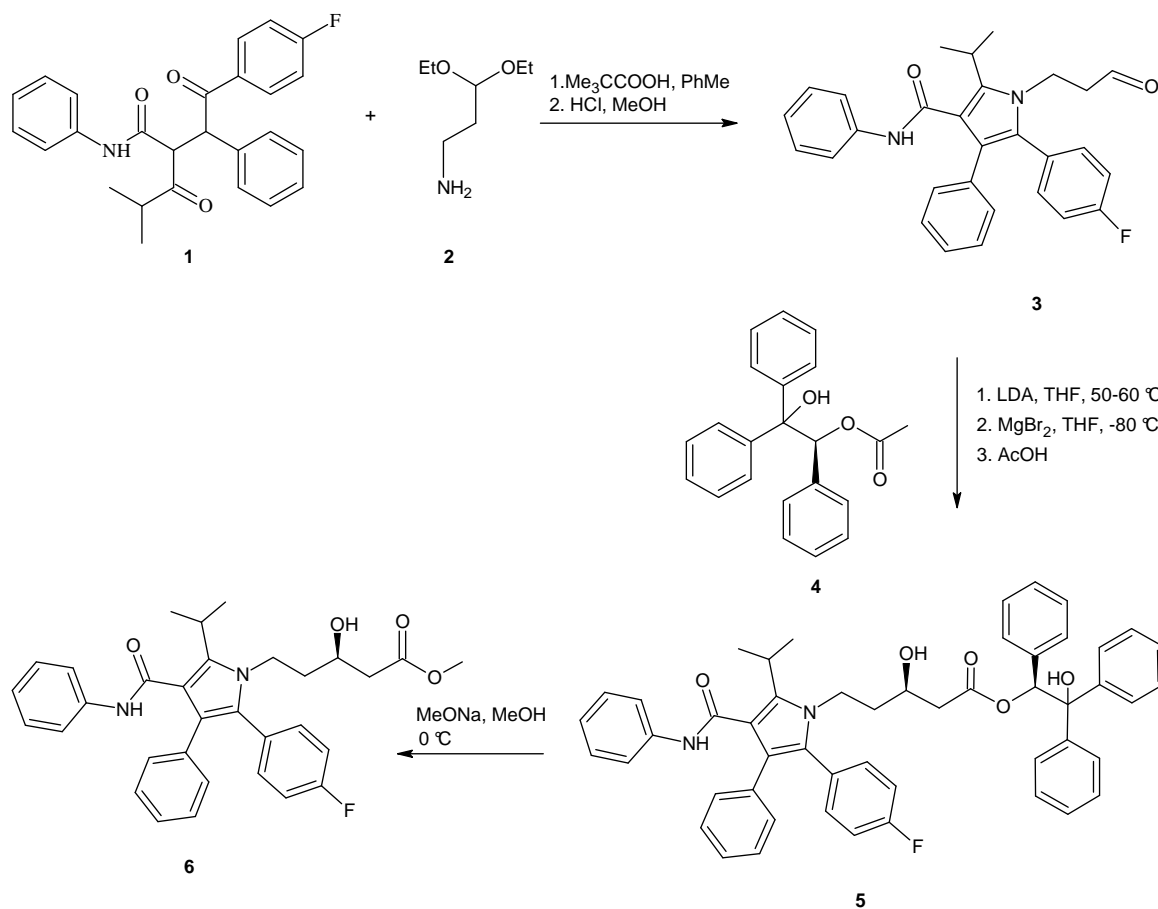


Schéma 1

Ve **Schématu 2** je znázorněná Claisenova kondenzace **6** s *tert*-butyl-acetátem (**7**) za přídavku butyllithia, při které vzniká β -ketoester **8**, který je v následujícím stupni redukován triethylboranem a tetrahydridoboritanem sodným na dihydroxyester **9**. Po alkalickém zmýdelnění esteru a okyselení vzniklá kyselina spontánně cyklizuje za vzniku laktonu **10**, který je klíčovým intermediátem k získání vápenaté soli atorvastatinu, jak je uvedeno níže ve **Schématu 3**.¹

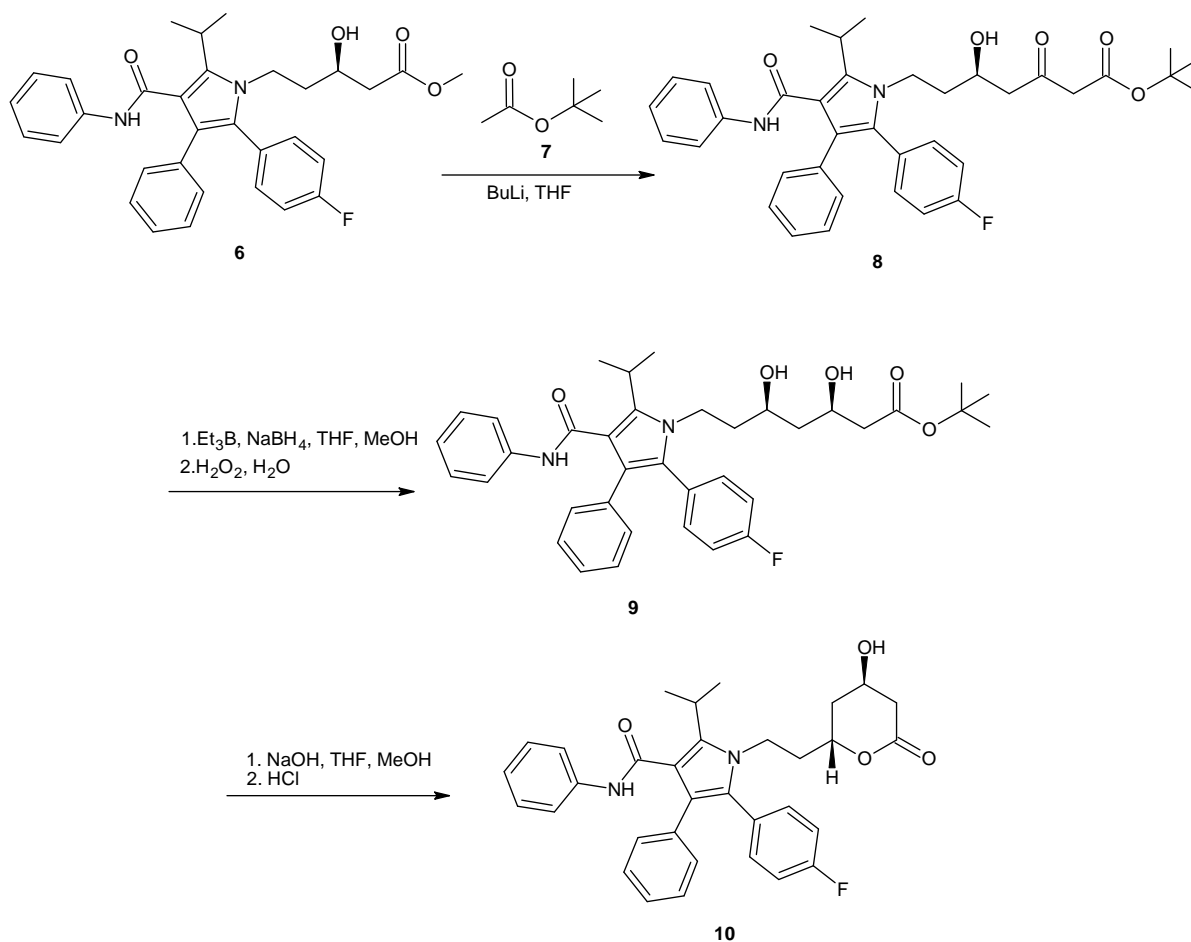


Schéma 2

Jako mnohem výhodnější se ukázala konvergentní syntéza atorvastatinu, uvedená ve **Schématu 3**, kterou atorvastatin vyrábí jak originátor, tak zřejmě všechny generické firmy. Klíčovou reakcí je kondenzace diketonu **1** s chirálním aminem **11** za přítomnosti kyseliny pivalové. Takto vzniklý pyrrolový derivát **12** již má všechny základní znaky molekuly atorvastatinu a je v současné době komerčně dostupný od několika indických a čínských výrobců. V dalším stupni je k roztoku látky **12** v THF přidána kyselina chlorovodíková a po odchránění hydroxylových skupin se do reakční směsi přidá přebytek roztoku hydroxidu sodného a mícháním za laboratorní teploty dojde ke zmydelnění esteru. Po dalším okyselení pak uvolněná kyselina částečně spontánně cyklizuje na lakton **13**. Úplného převedení na lakton se obvykle dosahuje extrakcí a zahřáním toluenového roztoku.¹

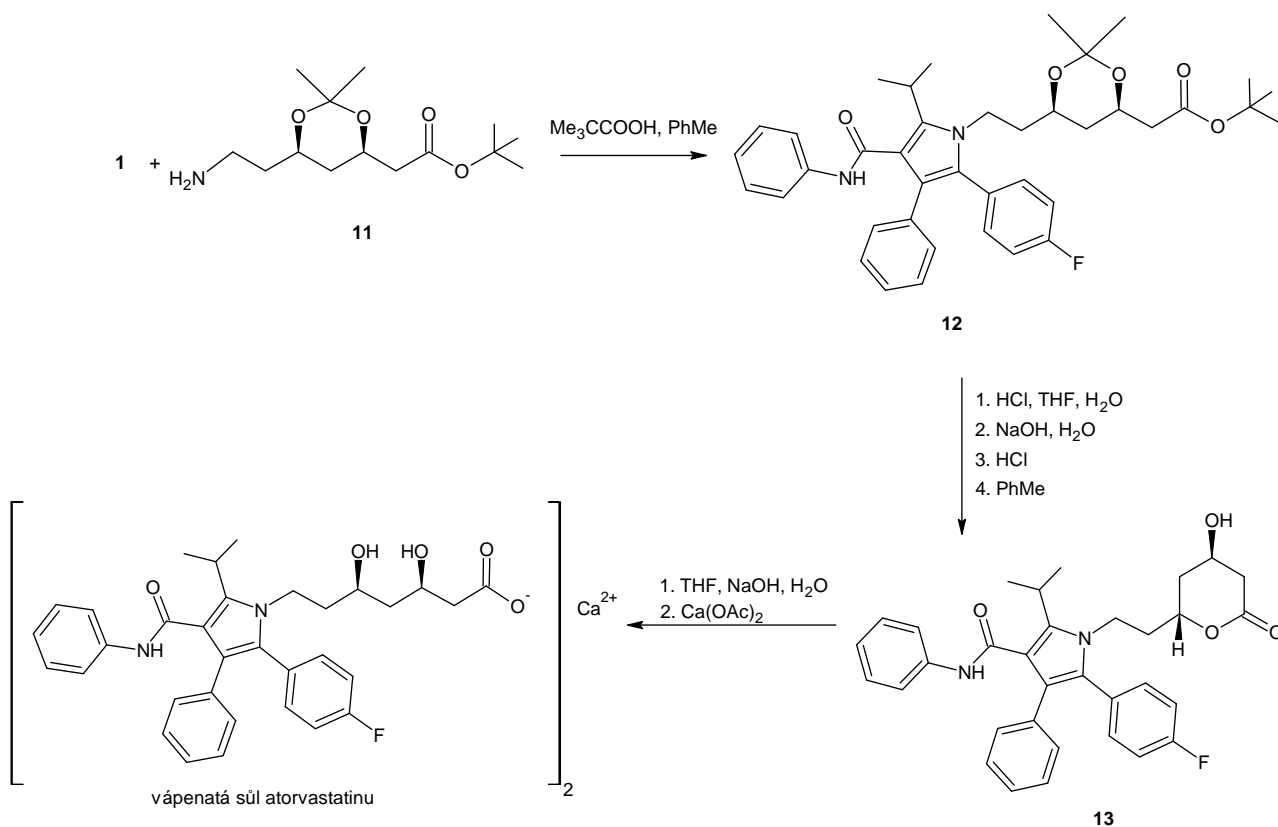


Schéma 3

V patentové literatuře je popsáno¹³ i několik modifikací převedení intermediátu **12** na hemivápenatou sůl atorvastatinu, většina z nich ale také využívá jako intermediát lakton **13**. Výhodnějším se ale ukázal tzv. Zentiva proces (Schéma 4), založený na překvapivě dobré rozpustnosti sodné i vápenaté soli atorvastatinu v ethyl-acetátu. Při něm se primárně vzniklá sodná sůl atorvastatinu **14** přímo z reakční směsi extrahuje ethyl-acetátem. Tento roztok je pak opakovaně míchán s vodným roztokem octanu vápenatého, přičemž iontovou výměnou vzniká prakticky kvantitativně vápenatá sůl, která je po promytí a vysušení srážena vhodným rozpouštědlem na amorfni hemivápenatou sůl atorvastatinu.¹

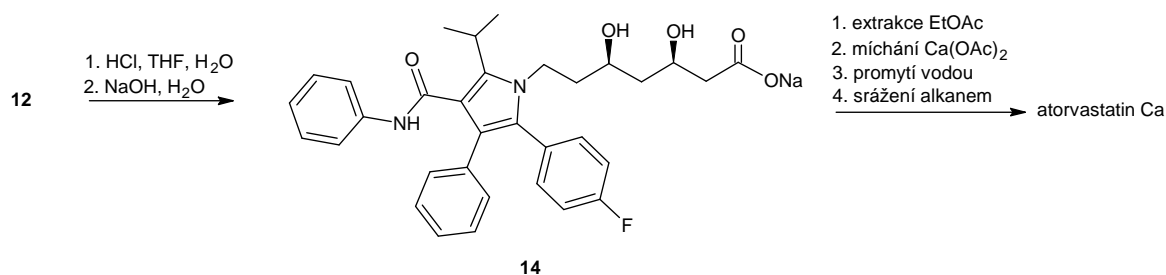


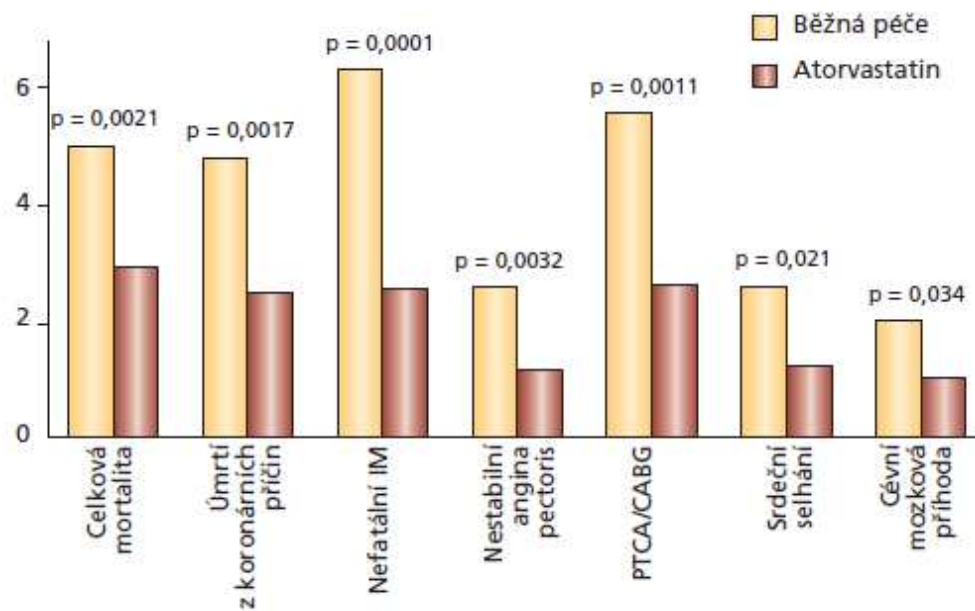
Schéma 4

3.1.4 Léčba atorvastatinem

Během posledních deseti let, bylo u statinů prokázáno, že přispívají k významnému poklesu koronárních příhod. Slouží hlavně jako primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční. Nedávné klinické studie ukázaly, že statiny výrazně snižují riziko mrtvice u pacientů s cévním onemocněním.¹⁴

Studie GREACE

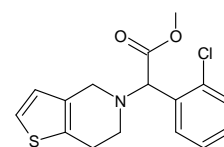
Studie GREACE (The GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation study) byla první studií, která prokázala pokles kardiovaskulární i celkové mortality po léčbě atorvastatinem (**Obr. 5**).¹¹

Obr. 5 Výsledky studie GREACE.¹¹

Do této studie bylo zařazeno 1 600 pacientů s ischemickou chorobou srdeční. První polovině byl podáván atorvastatin (znázorněno hnědým sloupcem) a druhá skupina měla standardní péči (znázorněno žlutým sloupcem). Průměrná doba sledování byla 3 roky. Ve skupině léčené atorvastatinem byla průměrná dávka atorvastatinu 24 mg denně v kontrolní skupině dostávalo jakoukoliv hypolipidemickou léčbu pouze 14 % pacientů. Pacienti ve skupině intenzivní léčby měli LDL-cholesterol o 46 % nižší než pacienti ve skupině kontrolní, a cílových hodnot LDL-cholesterolu (2,6 mmol/l) dosáhlo 97 % pacientů. Léčba atorvastatinem k cílové hodnotě LDL-cholesterolu byla účinnější než standardní léčba ve všech parametrech. Celková mortalita byla snížena o 43 %, kardiovaskulární mortalita o 47 %, výskyt nefatálního infarktu myokardu (IM) o 59 % a cévních mozkových příhod (CMP) o 47 %. Příznivé účinky byly prokazatelné i při subanalýzách různých podskupin.¹¹

3.2 Clopidogrel

Clopidogrel je relativně nová molekula, která prostřednictvím blokády vazby adenosindifosfátu (ADP) zabraňuje aktivaci a shlukování krevních destiček.¹⁵ Jeho hlavní indikací je především prevence aterotrombotických příhod u pacientů s anamnézou infarktu



Obr. 6 Clopidogrel

myokardu, cévní mozkové příhody či s ischemickou chorobou dolních končetin. Dále se používá u pacientů s akutním koronárním syndromem.¹⁶ Clopidogrel je v České republice dostupný pouze pod jedním obchodním označením, a sice jako Plavix, avšak registrován je též přípravek Iscover.¹⁵

3.2.1 Mechanismus účinku clopidogrelu

Clopidogrel působí jako selektivní inhibitor ADP a brání shlukování krevních destiček. Jedná se o látku, která se aktivuje až prostřednictvím cytochromu P-450. Vlastní účinek clopidogrelu je poté zprostředkován purinovými P2 receptory umístěnými na povrchu krevních destiček. Tyto receptory, konkrétně P2Y₁₂, jsou prostřednictvím inhibičních G-proteinů napojeny na adenylycyklázu. Za nastalé situace se glykoproteinový komplex GPIIb/IIIa na povrchích krevních destiček, závislý právě na dodávce ADP, stává neúčinným, a dochází tak k inhibici agregace.¹⁷ Naproti tomu clopidogrel se neprolíná s purinovými receptory zapojenými do procesů mobilizace intracelulárního vápníku (P2Y₁) či pohybu dalších kationtů (P2X₁), podobně ani neovlivňuje změny tvaru krevních destiček indukované ADP. Bylo též popsáno, že clopidogrel významně snižuje navozené shlukování trombinem či kolagenem, avšak tyto účinky jsou pouze přechodné a zcela vratné.¹⁵

3.2.2 Syntéza clopidogrelu

Původní syntéza (Schéma 5) clopidogrelu začíná tvorbou methylesteru **16**. Tento methylmandelát **16** byl připraven z chlorované kyseliny mandlové **15** s methanolem v přítomnosti koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Chlorací thionylchloridem vznikne methyl-2-chlor-2-(2-chlorfenyl)acetát (**17**). Nukleofilní substitucí S_N2 s thienopyridinem (**18**) vznikne clopidogrel.¹⁸

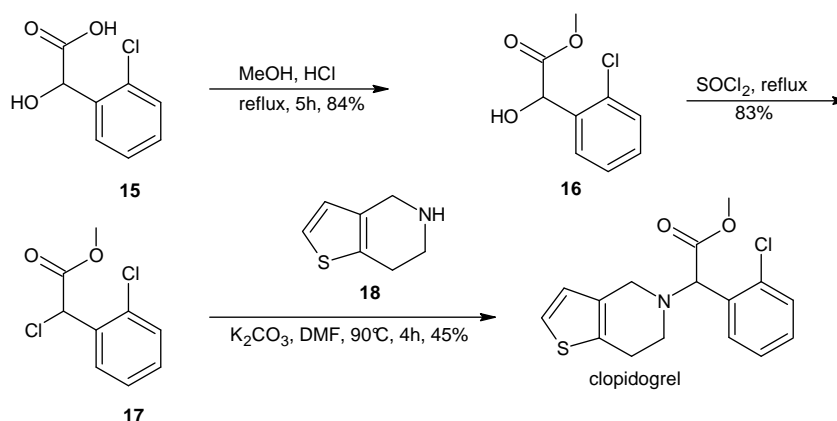


Schéma 5

Další možností je příprava kyseliny α -brom-(2-chlorofenyl)octové (**20**) z 2-chlorbenzaldehydu (**19**) s tribrommethanem v dioxanu s vodným roztokem hydroxidu draselného. Po vzniku methylesteru **21** následuje jeho nukleofilní substituce s thienopyridinem (**18**) a vznik clopidogrelu (**Schéma 6**).¹⁸

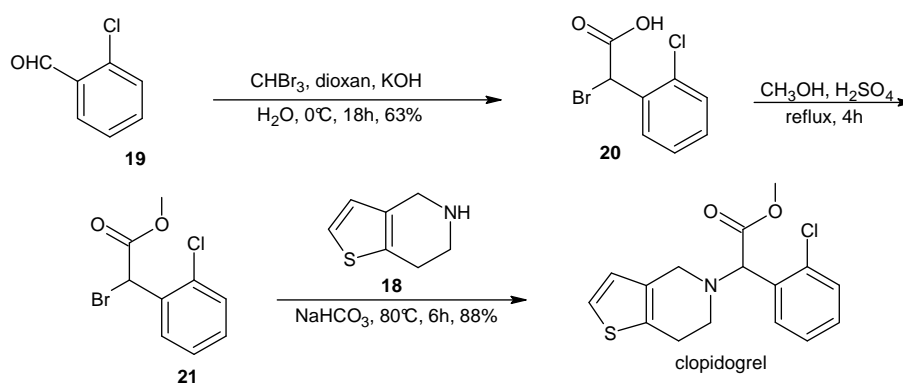


Schéma 6

Třetí způsob přípravy clopidogrelu je reakce sloučeniny **22** s paraformaldehydem v isopropanolu s přidavkem 98% H₂SO₄ za vzniku clopidogrelu (**Schéma 7**).¹⁸

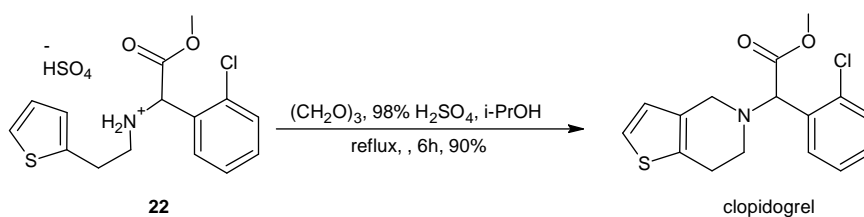
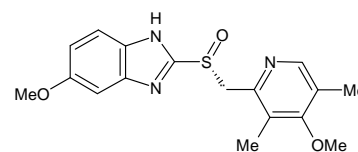


Schéma 7

3.3 Esomeprazol

Esomeprazol patří mezi inhibitory protonové pumpy a způsobuje její ireverzibilní blokádu. Inaktivace protonové pumpy navodí dlouhotrvající blokádu sekrece kyseliny chlorovodíkové do žaludku. Blokáda sekrece je ukončena



Obr. 7 Esomeprazol

v momentě, kdy je dostupná nová protonová pumpa, přičemž vliv na sekreci kompletně vymizí až po 4–5 dnech. Blokáda nerozlišuje původní stimulační podnět, protože je inhibován cílový sekreční mechanismus. Nejvyšší počet molekul protonové pumpy je inhibitory blokován v době maximální stimulace, po delším lačnění. Z tohoto důvodu by se měly inhibitory podávat v ranních hodinách před jídlem.¹⁹

3.3.1 Mechanismus účinku esomeprazolu

Inhibitory protonové pumpy se rychle absorbují z trávicího ústrojí. Po absorpci, neúčinné v neutrálním pH, se krevní cestou distribuují k buňkám žaludeční sliznice a kumulují v kyselém prostředí žaludečních parietálních buněk, kde jsou aktivovány. V kyselém prostředí žaludečního obsahu (žaludečních šťáv) je aktivovaný inhibitor biodegradován dříve, než by mohl ovlivnit funkční proteiny. Proto i množství pepsinu v žaludku zůstává nezměněno.¹⁹

3.3.2 Syntéza esomeprazolu

Prvním z meziproductů syntézy esomeprazolu je 5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-thiol (**25**), který se získává kondenzací 4-methoxybenzen-1,2-diaminu (**23**) s kalium-*O*-ethylthiokarbonátem (**24**). Druhým meziproductem je 2-(chlormethyl)-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin (**29**), který se připravuje z 2,3,5-trimethylpyridin-*N*-oxidu (**26**). Ten se nejprve převede nitrací kyselinou dusičnou, následovanou reakcí s methoxidem sodným, na 4-methoxy-2,3,5-trimethylpyridin-*N*-oxid (**27**). Reakcí sloučeniny **27** s acetanhydridem se získá acetát **28**, který se alkalicky hydrolyzuje a vzniklý alkohol se převede reakcí s thionylchloridem na látku **29**. Nukleofilní substitucí chloru v meziproductu **29** thiolátovým aniontem generovaným ze sloučeniny **25** a oxidací vzniklého sulfidu *m*-chlorperbenzoovou kyselinou (MCPBA) se získá omeprazol **30**. Posledním krokem syntézy je vznik esomeprazolu působením kumenhydroperoxidu, vody a toluenu (**Schéma 8**), což je *S*-isomer omeprazolu.^{2, 20}

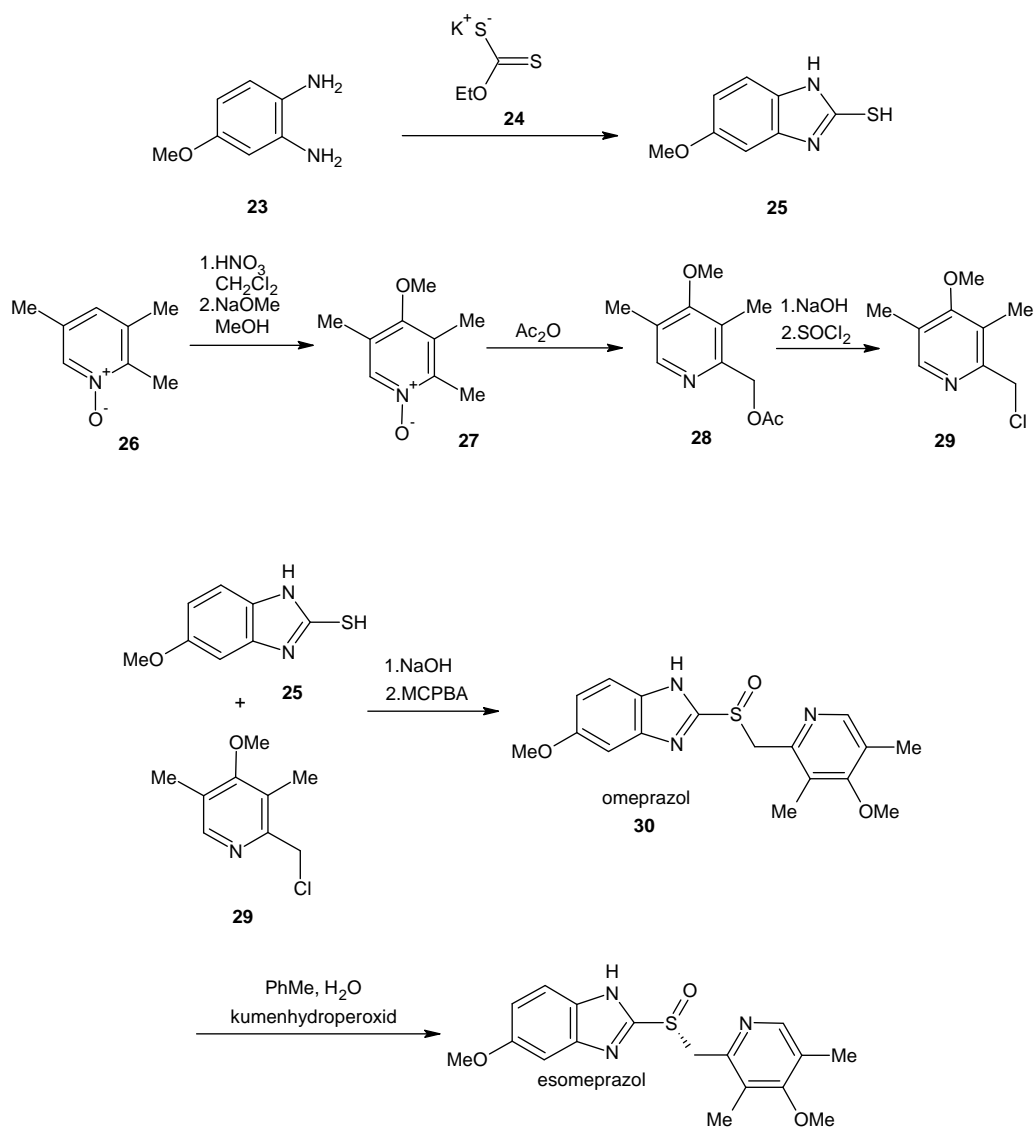


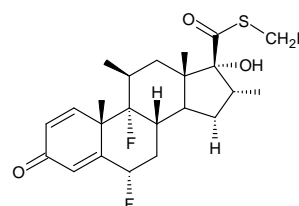
Schéma 8

3.4 Flutisacon a salmeterol

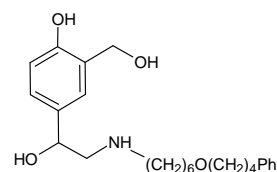
Současné podávání β 2-mimetik (antiastmatika) s dlouhodobým působením a inhalačních kortikosteroidů se v minulosti osvědčilo jako účinný způsob léčby pacientů s bronchiálním astma, neboť při této kombinaci byl pozorován výrazně zesílený bronchodilatační a protizánětlivý účinek.

V poslední době jsou již běžně na trhu k dispozici i fixní kombinace obou těchto lékových skupin, a to budesonid/formotero či fluticason/salmeterol. Hlavní indikací takové kombinace zůstává léčba průduškového astmatu a léčba pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí, což je vleklé zánětlivé onemocnění

průdušek vedoucí k jejich postupnému zužování a k poškození až zániku plicní tkáně vlivem inhalovaných škodlivin, především tabáku. Kombinace fluticason/salmeterol je v České republice dostupná pod třemi firemními názvy, a sice jako Seretide Diskus, Duaspir Diskus a Seretide Inhaler.²¹



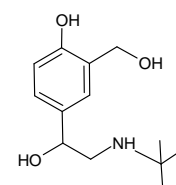
Obr. 8 Flutisacon



Obr. 9 Salmeterol

3.4.1 Mechanismus účinku flutisaconu a salmeterolu

Jelikož se jedná o fixní kombinaci, je třeba pojednat odděleně o mechanismech účinku obou obsažených látek, který je rozdílný. Salmeterol je dlouhodobě působící agonista β 2-receptorů, který se oproti krátkodobě působícímu salbutamolu odlišuje především delším bočním řetězcem, zvyšujícím jeho lipofilitu. Ačkoliv plazmatický poločas



Obr. 10 Salbutamol

salmeterolu je prakticky identický se salbutamolem, jeho prodloužený účinek je způsoben vazbou právě zmiňovaného lipofilního řetězce do blízkosti samotných β 2-receptorů. Alternativním vysvětlením by mohla být prostá fyzikálně-chemická interakce na úrovni cytoplazmatické membrány hladkých svalových buněk. Fluticason se řadí k novým kortikosteroidům s výraznou protizánětlivou a vazokonstrikční aktivitou. Mechanismus protizánětlivého působení fluticasonu je společný všem kortikosteroidům a spočívá především v inhibici tvorby a uvolňování zánětlivých mediatorů (tj. kininů, histaminu, liposomálních enzymů, prostaglandinů, leukotrienů, apod.). Je však rovněž velmi dobře znám inhibiční vliv na migraci buněk aktivních v zánětu či snížení permeability kapilár,

čímž se sníží stupeň extravazace (únik tekutiny mimo cévní řečiště do okolní tkáně), otoku a nakonec i intenzita klinických projevů.²¹

3.4.2 Syntéza salmeterolu

Příprava salmeterolu, znázorněná ve **Schématu 9**, se provádí acylací methyl-salicylátu (**31**) 2-chloracetylchloridem **32**, nukleofilní substitucí chloru příslušným *N*-benzylovaným aminem **34** a redukcí karboxylu a fenolového karbonylu sloučeniny **35**. Posledním stupněm syntézy je hydrogenolytické odstranění chránící benzylové skupiny.²

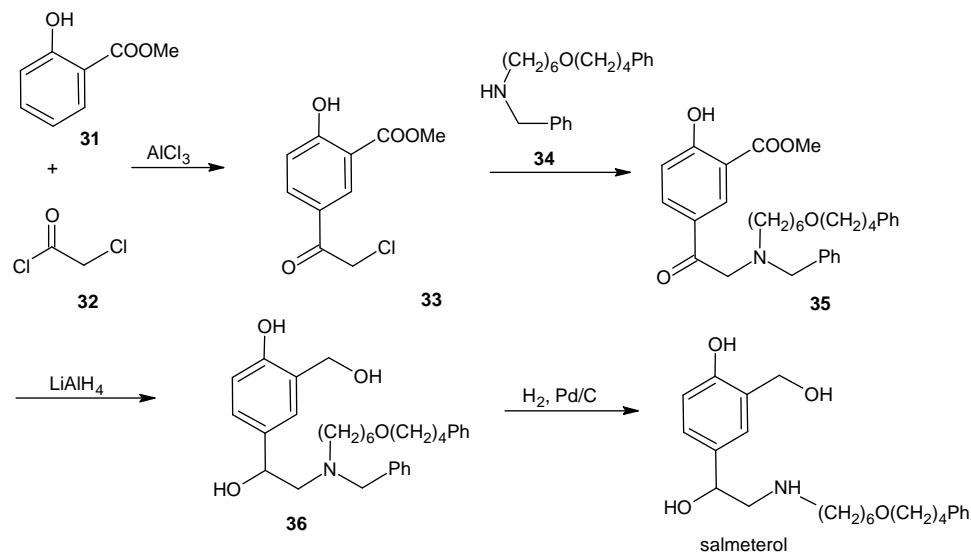
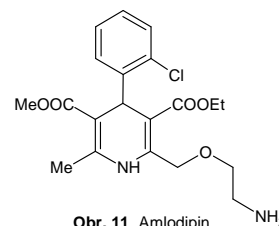


Schéma 9

3.5 Amlodipin

Amlodipin je blokátor vápenatých kanálů, který našel v humánní medicíně uplatnění jako vasodilatans (léky rozšiřující cévy) a antihypertenzivum (léky snižující krevní tlak), zejména v terapii anginy pectoris. Amlodipin byl vyhodnocen jako nejlepší lék roku 2006 na léčení hypertenze.²²



Obr. 11 Amlodipin

Amlodipin je derivátem dihydropyridinu a zabraňuje vstupu vápenatých iontů přes pomalé vápenaté kanály do hladkých svalových buněk v periferních a koronárních cévách, čímž dochází k rozšíření cév. Krátkodobé i dlouhodobé klinické studie prokázaly účinnost amlodipinu jako antianginozního preparátu u pacientů se stabilní anginou pectoris. Je též účinný jako antihypertenzivum u pacientů s lehkou a středně těžkou hypertenzní chorobou. Ze srovnávacích studií je zřejmé, že amlodipin je alespoň stejně účinný jako atenolol, verapamil, captopril nebo hydrochlorothiazid k léčbě esenciální hypertenze a diltiazem nebo nadolol k léčbě anginy pectoris. Amlodipin je dobře tolerován, má minimum nežádoucích účinků, které jsou známy při terapii jinými kardiovaskulárními preparáty.²³

3.5.1 Mechanismus účinku

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:²⁴

1. Amlodipin rozšiřuje periferní tepénky a tak redukuje celkovou periferní rezistenci, proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, snížení dotížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.²⁴
2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také rozšíření hlavních větví koronárních tepen a koronárních tepének. Důsledkem tohoto rozšíření je zlepšená dodávka kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris) a se zúženými koronárními tepnami v důsledku kouření.²⁴

3.5.2 Syntéza amlodipinu

Syntéza amlodipinu (**Schéma 10**) je o něco složitější než syntéza nesymetrických dihydropyridinů jako jsou nitrendipin a nisoldipin. 2-Chlorbenzaldehyd (**19**) nejprve kondenzuje s 3-aminokrotonátem (**37**) a poté s β -ketoesterem **38**. Posledním stupněm syntézy je hydrogenolýza azidové skupiny sloučeniny **39** na aminoskupinu.²

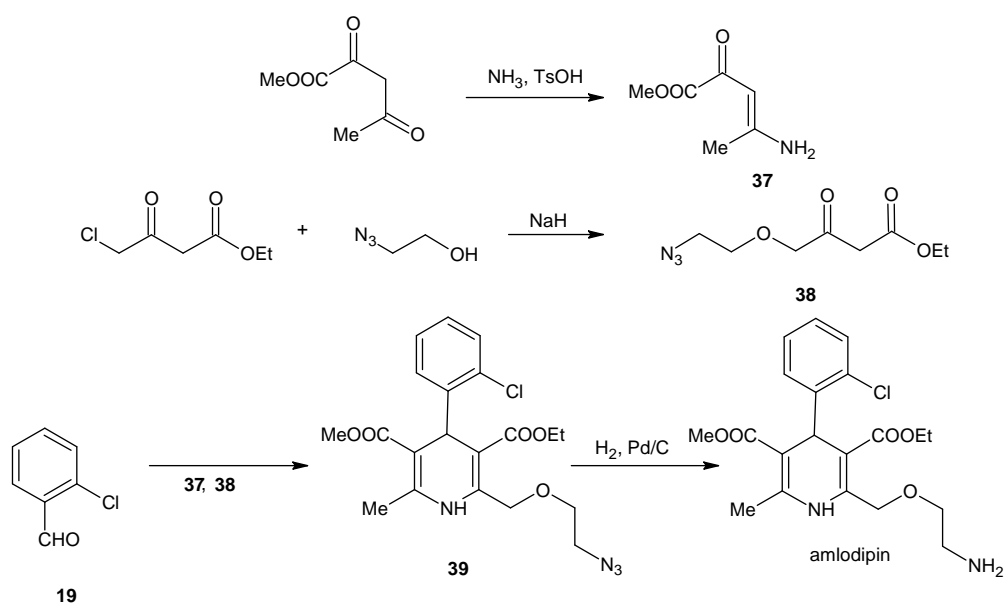


Schéma 10

ZÁVĚR

Tato práce může čtenáři sloužit jako zdroj informací a pomůže mu si uvědomit důležitost léčiv v lidském životě. Obsah je zaměřen na nejprodávanější léky na světě a to znamená, že nejdůležitější poznatky a fakta mohou být vztaženy i na konkrétní státy. Pro nás bude jistě nejzajímavější přiblížit situaci v České republice. V České republice roste spotřeba léků velmi rychle a to natolik, že i přes to, že jsem se setkala s odlišnými daty z různých zdrojů, můžu konstatovat, že léky jsou nejdynamičtěji rostoucí úsek v oblasti výdajů za zdravotní péči. Rostoucí spotřeba léčiv nemusí znamenat zhoršující se zdravotní stav lidstva, ale spíše poukazuje na to, že čím je daná země vyspělejší, tím větší je následná spotřeba léků. Důvod je jednoduchý, lidé chtějí žít déle a bez nemocí.

Vysoká spotřeba léků, je kromě jiných příčin, odezvou nesprávného stylu života lidí. Vysoký cholesterol, kardiovaskulární onemocnění, pálení žáhy a astma patří mezi civilizační choroby a jsou většinou způsobeny nesprávnou stravou a nedostatečnou pohybovou aktivitou. Intenzita těchto dvou aspektů se každým rokem zvyšuje a tím napomáhá vyšší potřebě a následné spotřebě léčiv.

U všech léků byl prokázán pozitivní účinek při léčbě příslušných nemocí, a proto je dle mého názoru nejdůležitější si uvědomit to, že pouhé braní léků nestačí k dostatečné prevenci proti všem nemocem a že nejdůležitější je péče o své zdraví.

V práci je popsáno pouze pozitivní působení léků na lidský organismus, a proto musím poukázat i na případná nebezpečí, která mohou hrozit při nesprávném zacházení s léky a vést k vážnému poškození zdraví a v nejhorším případě až k smrti.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
ADP	Adenosindifosfát
CMP	Cévní mozková příhoda
DMF	Dimethylformamid
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetát
GREACE	GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation study
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A
IM	Infarkt myokardu
IMS	Intercontinental Marketing Services
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
LD ₅₀	Letální dávka
LDA	Laser Doppler anemometry
LDL	Low density lipoprotein
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoová kyselina
Me	Methyl
Me ₃ CCOOH	Kyselina pivalová
Ph	Fenyl
PHAB	Public health accreditation board
PhMe	Toluen
<i>p</i> -TsOH	4-Methylbenzensulfonová kyselina
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships

TD ₅₀	Toxická dávka
THF	Tetrahydrofuran
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VLDL	Very low density lipoprotein

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ Hájková, M.; Kratochvíl, B.; Rádl, S. *Chem. listy* **2008**, *102*, 3–14.
- ² Hampl, F.; Rádl, S.; Paleček, J. *Farmakochemie*. Druhé vydání, Praha, Vydavatelství VŠCHT Praha, **2007**. ISBN 978-80-7080-639-5.
- ³ Brune, K. *Acute Pain* **1997**, *1*, 33–40.
- ⁴ Kuchař, M. *Výzkum a vývoj léčiv*. První vydání, Praha, Vydavatelství VŠCHT Praha, **2008**. ISBN 978-80-7080-677-7.
- ⁵ Rádl, S. *Chem. listy* **2004**, *98*, 1073–1084.
- ⁶ Katzung, B. G. *Základní a klinická farmakologie*. Druhé vydání, Vydavatelství H+H, **2006**, 1106 s. ISBN 80-7319-056-7.
- ⁷ Lüllmann, H.; Mohr, K.; Wehling, M. *Farmakologie a toxikologie*. Patnácté vydání, Praha, Vydavatelství Grada Avicenum, **2004**, 728 s. ISBN 80-247-0836-1.
- ⁸ Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L. *Barevný atlas farmakologie*. Páté vydání, Praha, Vydavatelství Grada, 2007, 384 s. ISBN 13: 978-80-247-1672-5.
- ⁹ *IMS* **2008**. Dostupné z WWW: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top%2015%20Global%20Products_2009.pdf>. [cit. 2009-10-22].
- ¹⁰ *Articlesbase* **2008**. Bestselling drugs. Dostupné z WWW: <<http://www.articlesbase.com/medicine-articles/the-worlds-best-selling-medicines-484694.html>>. [cit. 2010-05-01].
- ¹¹ Štulc, T.; Češka, R. „*Atorvastatin*“ *Farmakoterapie* **2005**, 126–133. Dostupné WWW: <<http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/1628.pdf>>; [cit. 2009-10-07].
- ¹² Lincová, D.; Hassan, F. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Druhé vydání, Praha, Vydavatelství Galén, **2007**, 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- ¹³ Roth B. D. (Warner Lambert Co); Patentový spis US 4 681 893. Int Cl C 07 D 207/327 **1987**.
- ¹⁴ Paciaroni, M.; Bogousslavsky, J. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* **2009**, *7*, 1231–1243.
- ¹⁵ Janský, P. „*Clopidogrel*“ *Farmakoterapie* **2006**, 477–481. Dostupné WWW: <http://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xbcr/zc/sk/5_PL_05.pdf>.
- ¹⁶ Gurbel, P. A.; Tantry, U. S. *Thrombosis Research*. **2007**, *120*, 311–321.

- ¹⁷ Jarvis, B.; Simpson, K. *Drugs* **2000**, *60*, 347–377.
- ¹⁸ Li, J. J.; Johnson, D. S.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D. *Contemporary Drug Synthesis*. New Jersey, Wiley-Interscience, **2004**, 221 s. ISBN 0-471-21480-9. Dostupné z WWW: <http://books.google.com/books?id=fsKKI82uqK8C&pg=PR4&dq=ISBN+0-471-21480-9&hl=cs&ei=lcTzS9SuLYzymQPhoOWqDQ&sa=X&oi=book_result&ct=book-thumbnail&resnum=1&ved=0CC4Q6wEwAA#v=onepage&q=ISBN%200-471-21480-9&f=false>.
- ¹⁹ Hochadel, M.; Avorn, J. *The AARP Guide to Pills: Essential Information on More Than 1,200 Prescription and Nonprescription Medications, Including Generics*. New York, Sterling Publishing Company, Inc., **2006**, 981 s. ISBN 1-4027-1740-7. Dostupné WWW: <http://books.google.com/books?id=sWipdqB_x2gC&printsec=frontcover&dq=ISBN+1402717407&source=bl&ots=wFxxvrvWmFj&sig=2URXLEdU7FuEQNs6TK978vuVbRw&hl=cs&ei=Tr3zS6TNMImangOHTMmkDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CBgQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false>
- ²⁰ Ager, D. J. *Handbook of chiral chemicals*. Second Edition, New York, CRC Press, **2006**, 648 s. ISBN 1-57444-664-9.
- ²¹ Pauk, N.; Slíva, J. „Fixní kombinace fluticason/salmeterol“ *Farmakoterapie* **2006**, 126–133. Dostupné WWW: <<http://www.farmakoterapie.cz/farmakoterapie-clanek?id=6497>>.
- ²² Chamontin, B. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* **2007**, *100*, 41–45.
- ²³ Pascual, J. *Curr. Med. Res. Opin.* **2000**, *16*, 33–36.
- ²⁴ *Pfizer* **2007**. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.pfizer.cz/files/spc/pfizer/ZOREM/Zorem_SPC_100407.pdf>; [cit. 2010-03-21]